

Беленков Ю. Н.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА КАК ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ФИБРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К БИОЛОГИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ



Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) в настоящее время представляет собой один из наиболее сложных вариантов хронической сердечной недостаточности, характеризующейся высокой распространенностью, значительной социально-экономической нагрузкой и ограниченными возможностями эффективного патогенетического воздействия. На фоне старения населения и роста коморбидности доля пациентов с ХСНсФВ продолжает неуклонно увеличиваться, формируя группу с новым типом сердечно-сосудистой патологии.

Современные представления о ХСНсФВ существенно эволюционировали от преимущественно гемодинамической модели к пониманию данного синдрома как системного воспалительно-фибротического заболевания. В основе его формирования лежат хроническое низкоинтенсивное воспаление, дисфункция эндотелия и микрососудистой системы, метаболическое ремоделирование и прогрессирующий фиброз миокарда, определяющие нарушение диастолической функции и снижение функционального

резерва миокарда. Особое значение в этой патогенетической модели приобретает система минералокортикоидной регуляции как один из ключевых механизмов сосудистого, воспалительного и фибротического ремоделирования. Активация минералокортикоидных рецепторов ассоциируется с усилением оксидативного стресса, дисфункции эндотелия и прогрессированием интерстициального фиброза.

В статье анализируются современные данные о роли системного воспаления и фиброза в патогенезе ХСНсФВ, обсуждаются ограничения традиционных терапевтических подходов и обосновывается необходимость перехода от классификации заболевания по фракции выброса к биологическому фенотипированию пациентов. Такой подход открывает перспективы для более точной стратификации риска и разработки персонализированных патогенетически ориентированных вариантов лечения.

Ключевые слова	Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; воспаление; фиброз миокарда; дисфункция эндотелия; микрососудистая дисфункция; ремоделирование; минералокортикоидные рецепторы; патогенетическая терапия
Для цитирования	Belenkov Yu. N. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction as an Inflammatory-Fibrotic Syndrome: From Pathogenesis to Biologically Oriented Therapy. <i>Kardiologiya</i> . 2026;66(4):4–15. [Russian: Беленков Ю. Н. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса как воспалительно-фибротический синдром: от патогенеза к биологически ориентированной терапии. <i>Кардиология</i> . 2026;66(4):4–15].
Автор для переписки	Беленков Юрий Никитич. E-mail: belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из ведущих медико-социальных и экономических проблем современной кардиологии, определяя высокий уровень смертности, инвалидизации, повторных госпитализаций и снижения качества жизни пациентов во всем мире. В условиях старения населения, увеличения продолжительности жизни и устойчивого роста распространенности артериальной гипертензии (АГ), ожирения, сахарного диабета (СД) 2-го типа и хронической болезни почек (ХБП) ХСН все более отчетливо приобретает черты не столько изолированного синдрома, сколько тяжелого системного заболевания.

Особое место в этой структуре занимает ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), доля которой в последние десятилетия неуклонно увеличивается

и, по современным оценкам, составляет не менее половины всех случаев ХСН. Более того, именно эта форма ХСН в ближайшие годы, вероятно, будет определять значительную часть клинической нагрузки в амбулаторной и стационарной практике. ХСНсФВ тесно связана с возрастом, полом, типом ожирения, АГ, СД, фибрилляцией предсердий (ФП), ХБП и множеством других состояний, которые формируют типичный портрет современного пациента из группы высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1, 2].

Однако клиническая значимость ХСНсФВ определяется не только ее высокой распространенностью. Эта форма сердечной недостаточности характеризуется существенным снижением толерантности к физической нагрузке, ограничением повседневной активности, вы-

Центральная иллюстрация.

ХСНсФВ как воспалительно-фибротический синдром: от патогенеза к биологически ориентированной терапии



ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; NO – оксид азота.

сокой частотой госпитализаций, повторных декомпенсаций и неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний. При этом именно у пациентов с ХСНсФВ традиционные подходы к терапии в течение длительного времени демонстрировали существенно меньшую эффективность, чем при ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ). Это во многом отражало не только терапевтические ограничения, но и недостаточную степень понимания самой биологии заболевания [3, 4].

На протяжении многих лет ХСНсФВ воспринималась преимущественно как клинический синдром, определяемый диастолической дисфункцией, повышением жесткости миокарда и нарушением наполнения левого желудочка (ЛЖ). Однако подобная интерпретация, хотя и сохраняет определенную диагностическую ценность, представляется уже недостаточной. Современные данные убедительно свидетельствуют, что ХСНсФВ нельзя рассматривать как исключительно гемодинамическое нарушение. Напротив, она все более отчетливо представляется как сложный синдром, в основе которого лежат хроническое низкоинтенсивное воспаление, дисфункция эндотелия и микрососудистого русла, метаболическое ремоделирование и прогрессирующий интерстициальный фиброз миокарда [5, 6].

Именно эта патогенетическая модель позволяет объяснить как клиническое разнообразие проявлений ХСНсФВ, так и ограниченную эффективность многих терапевтических стратегий, разработанных в рамках преимущественно гемодинамического подхода. Фактически речь идет о смене парадигмы: от восприятия ХСНсФВ как «сердечной недостаточности при нормальной фракции выброса» к пониманию ее как системного воспалительно-фибротического синдрома, отражающего глубокую биологическую дезорганизацию сосудисто-метаболического и миокардиального континуума [7].

Такая смена восприятия имеет не только теоретическое, но и принципиальное практическое значение. Она требует переоценки самих критериев стратификации риска у пациентов, поиска новых биомаркеров и инструментальных признаков раннего ремоделирования, а также перехода к более точной, патогенетически ориентированной стратегии терапии, в которой ключевое значение будет иметь не только величина ФВ ЛЖ, но и преобладающий фенотип заболевания [8].

В связи с этим ХСНсФВ следует рассматривать как клиническое состояние, при котором особенно остро встает вопрос о переходе от симптоматического контро-

ля к воздействию на молекулярный и тканевый механизм болезни. Именно этим определяется растущий интерес к воспалительным, сосудистым и фибротическим механизмам ремоделирования, а также к терапевтическим подходам, способным влиять на данные звенья патогенеза (Центральная иллюстрация).

Патогенетические различия ХСНнФВ и ХСНсФВ

Современная кардиология все более уверенно отказывается от представления о ХСН как о едином клиническом синдроме, различающемся преимущественно степенью снижения ФВ ЛЖ. Накапливающиеся экспериментальные, морфологические и клинические данные свидетельствуют, что ХСНнФВ и ХСНсФВ представляют собой не просто количественно разные варианты одного состояния, а во многом качественно различные биологические фенотипы, формирующиеся по разным патофизиологическим механизмам [6].

При ХСНнФВ центральным звеном патологического процесса, как правило, выступает первичное повреждение миокарда – ишемическое, воспалительное, токсическое или иного генеза – с последующим развитием нарушений нейрогуморальной регуляции, ремоделирования миокарда и прогрессирующего снижения насосной функции сердца. Именно в этой модели ХСН развивается как следствие утраты функциональной массы миокарда и последующей системной адаптационно-дезадаптационной реакции. Поэтому логика терапии при ХСНнФВ исторически и патогенетически строится вокруг подавления нейрогуморальной гиперактивации, уменьшения перегрузки миокарда и замедления ремоделирования миокарда [9].

ХСНсФВ формируется по иному сценарию. Для нее в большинстве случаев нехарактерно выраженное первичное нарушение сократимости миокарда. Напротив, в основе заболевания лежит более медленный, хронический и системный процесс, в рамках которого под влиянием длительной сочетанной нагрузки происходит ремоделирование сердечно-сосудистой системы, сопровождающееся повышением жесткости миокарда, нарушением расслабления, дисфункцией микрососудистого русла, системным воспалением, интерстициальным фиброзом и снижением функционального резерва. Иными словами, если ХСНнФВ во многом является моделью «потери сократимости», то ХСНсФВ – моделью «потери биологической пластичности» миокарда и сосудистой системы [10, 11].

Это различие имеет фундаментальное значение. В клинической практике пациент с ХСНсФВ – это, как правило, не пациент с изолированной патологией сердца, а носитель сложного кардиометаболического и мультиоргано-

го фенотипа. Это чаще лица старших возрастных групп, нередко женщины, пациенты с ожирением, АГ, СД 2-го типа, ХБП, ФП, метаболической дисфункцией и нарушениями микроциркуляции. В этом контексте ХСНсФВ становится не просто заболеванием сердца, а отражением системного возраст-ассоциированного сосудисто-метаболического расстройства, в котором миокард является лишь одной из центральных мишеней патологического процесса [12].

Именно поэтому определение ХСНсФВ как «диастолической сердечной недостаточности», долгое время широко использовавшееся в клинической практике, в настоящее время представляется чрезмерно упрощенным. Диастолическая дисфункция (ДД) действительно является важнейшей функциональной характеристикой заболевания, однако она не объясняет ни его происхождение, ни клиническую неоднородность, ни нарушение многоуровневой регуляции процесса. По сути, ДД при ХСНсФВ – это не первопричина, а один из финальных результатов более глубокого патологического каскада, включающего хроническое воспаление, дисфункцию эндотелия и микрососудистого русла, метаболическое ремоделирование и структурную перестройку миокарда [13–15].

Особую роль в современной концепции ХСНсФВ играет сосудистое звено патогенеза. В отличие от ХСНнФВ, при которой сосудистые изменения часто вторичны по отношению к первичному повреждению миокарда, при ХСНсФВ именно сосудистая стенка, эндотелий и коронарная микроциркуляция могут рассматриваться как одни из самых ранних и принципиально значимых участников патологического процесса.

Под действием хронической комбинированной перегрузки развивается системная дисфункция эндотелия, снижается биодоступность оксида азота, усиливается оксидативный стресс, нарушается регуляция сосудистого тонуса, ухудшается коронарная микроциркуляция и запускаются сигнальные пути, стимулирующие развитие фиброза. В этой логике ХСНсФВ представляет собой не только миокардиальное, но и микрососудистое заболевание.

Не менее важно и то, что ХСНсФВ характеризуется значительно большей фенотипической неоднородностью, чем ХСНнФВ. На основании одного и того же формального критерия «сохраненной фракции выброса» в одну группу могут быть отнесены пациенты с преобладанием ожирения и воспаления, пациенты с АГ и повышением жесткости сосудов, пациенты с ФП и выраженным ремоделированием предсердия, пациенты с дисфункцией почек, нарушениями микроциркуляции или прогрессирующим фиброзом миокарда. Именно это во многом объясняет, почему попытки лечить ХСНсФВ как единое заболевание нередко приводили к статистически неоднозначным результатам крупных клинических исследований [16–18].

Таким образом, ключевое отличие ХСНсФВ от ХСНнФВ состоит не только в величине ФВ ЛЖ, но, прежде всего, в природе самого патологического процесса. Если ХСНнФВ – это преимущественно синдром сократительной недостаточности и нейрогуморального ремоделирования, то ХСНсФВ – это системный воспалительно-сосудисто-фибротический синдром, в котором нарушение гемодинамики является лишь видимой частью значительно более сложных нарушений биологической регуляции.

Именно понимание этого обстоятельства и создает основу для современной патогенетической переоценки ХСНсФВ. Оно требует смещения фокуса с простого описания диастолических нарушений к анализу фундаментальных процессов, которые запускают и поддерживают ремоделирование миокарда и сосудистой системы. В связи с этим одним из наиболее принципиальных вопросов становится роль хронического системного воспаления как первичного биологического механизма развития ХСНсФВ.

Системное воспаление как первичный триггер ХСНсФВ

Одним из наиболее принципиальных изменений в представлениях о патогенезе ХСНсФВ в последние годы стало признание хронического низкоинтенсивного системного воспаления не вторичным феноменом, сопровождающим течение заболевания, а одним из его ключевых иницирующих и формирующих механизмов. Именно эта концепция позволила по-новому взглянуть на саму природу ХСНсФВ и объяснить, почему данная форма сердечной недостаточности столь тесно ассоциирована с возрастом, ожирением, СД 2-го типа, ХБП, АГ, ФП и другими состояниями, которые долгое время рассматривались лишь как сопутствующие заболевания, но в действительности формируют патогенетическую основу развития данного синдрома [14, 15].

В отличие от классической модели сердечной недостаточности при ХСНсФВ патологический процесс нередко начинается значительно раньше и долго развивается без выраженных внешних проявлений на уровне системной биологической дезадаптации. Висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, хроническая гипергликемия, липотоксичность, возраст-ассоциированная иммунная дисрегуляция, ремоделирование сосудистого русла и нарушение функции почек создают устойчивый провоспалительный фон, сопровождающийся хронической активацией врожденного иммунитета, повышением оксидативного стресса и нарушением регуляции сосудистого тонуса. В этой модели воспаление не является острым событием, напротив, оно характеризуется длительным, низкоинтенсивным, но биологически высоко значимым течением, постепенно переводящим сердечно-

сосудистую систему в состояние постоянно развивающегося нарушения функционального состояния.

Именно поэтому современное понимание ХСНсФВ все чаще выходит за рамки только кардиологической патологии и приближается к концепции системного кардиометаболического воспалительного синдрома. Это особенно важно, поскольку при таком подходе становится очевидным, что ХСН в этом случае формируется не как дисфункция отдельного органа, а как результат длительного патологического взаимодействия между жировой тканью, сосудистой стенкой, эндотелием, почками, скелетной мускулатурой, печенью и миокардом. Сердце в этой системе выступает не только органом-мишенью, но и органом – усилителем системного патологического процесса [19].

Ключевое место в данной модели занимает сосудистый эндотелий. Именно эндотелиальная клетка оказывается одной из первых мишеней хронического системного воспаления и метаболического стресса. Под действием провоспалительных цитокинов, реактивных форм кислорода и нарушений метаболической регуляции происходят снижение биодоступности оксида азота, нарушение регуляции сосудистого тонуса, изменение противовоспалительного и антикоагулянтного профиля эндотелия, увеличение сосудистой проницаемости и активация молекул адгезии. В результате эндотелий утрачивает свою физиологическую функцию органа адаптации и становится активным участником патологического ремоделирования. Именно здесь начинается переход от системного воспаления к локальному повреждению сосудистой стенки и миокарда [18].

Особое значение в этом контексте приобретает нарушение коронарной микроциркуляции. В настоящее время это рассматривается не просто как частый спутник ХСНсФВ, а как один из центральных механизмов, связывающих хроническое системное воспаление с нарушением структуры и функции миокарда. Даже в отсутствие гемодинамически значимого поражения крупных коронарных артерий у многих пациентов с ХСНсФВ выявляются признаки нарушения коронарного микрососудистого резерва, ухудшения перфузии и снижения адаптационных возможностей микроциркуляции [19].

Это создает условия для хронической субклинической ишемии, энергетического дефицита, нарушения активного расслабления кардиомиоцитов и постепенного формирования так называемого жесткого миокарда. Таким образом, воспаление и микроциркуляторная недостаточность в данной модели оказываются не параллельными, а глубоко взаимосвязанными процессами.

Не менее важно, что воспалительный процесс при ХСНсФВ воздействует на миокард не только опосредованно, через сосудистое русло, но и непосредствен-

но. Провоспалительные сигнальные пути, активируемые в условиях системной коморбидности, нарушают кальциевый гомеостаз, энергетический обмен и функцию митохондрий кардиомиоцитов, ухудшают процессы активного расслабления и снижают клеточный резерв адаптации к нагрузке. В связи с этим становится все более очевидным, что даже при сохраненной глобальной сократительной функции миокарда у пациентов с ХСНсФВ часто находится в состоянии хронического энергетического и биологического истощения. Именно поэтому «сохраненная фракция выброса» в этой клинической модели не означает сохраненного здоровья миокарда.

Следует особо подчеркнуть, что воспаление при ХСНсФВ нельзя трактовать как изолированный иммунный процесс. Речь идет о значительно более широкой биологической дезорганизации, в которой воспаление тесно связано с нарушениями реактивности сосудистой стенки, тканевого метаболизма, эндотелиального гомеостаза, нейрогуморальной регуляции и межорганного взаимодействия. Именно это делает ХСНсФВ особенно характерной моделью стареющего коморбидного пациента, у которого сердечная недостаточность отражает не только локальную дисфункцию сердца, но и общую потерю системной физиологической устойчивости.

Таким образом, хроническое системное воспаление следует рассматривать не как сопутствующий компонент ХСНсФВ, а как ее фундаментальную патогенетическую платформу. Именно воспаление формирует ту биологическую среду, в которой последовательно развиваются дисфункция эндотелия, микрососудистая недостаточность, нарушение расслабления миокарда, энергетический дефицит и структурное ремоделирование сердца. В этом смысле ХСНсФВ является не просто заболеванием с ДД, а клиническим выражением длительно существующего воспалительно-сосудисто-метаболического континуума [13, 16].

Именно из этой логики закономерно вытекает следующий, структурно еще более значимый этап патологического процесса – формирование фиброза миокарда как тканевой основы «жесткого сердца» и ключевого субстрата прогрессирования ХСНсФВ.

Фиброз миокарда как структурная основа ХСНсФВ

Если хроническое системное воспаление при ХСНсФВ следует рассматривать как первичный биологический импульс патологического процесса, то фиброз миокарда представляет собой его наиболее значительное структурное следствие. Именно фиброз придает ХСНсФВ ту тканевую жесткость, которая лежит в основе нарушения расслабления, повышения давления наполнения, снижения толерантности к физической нагрузке и постепенной

утраты функционального резерва. В современной патогенетической модели ХСНсФВ фиброз уже нельзя трактовать как второстепенный морфологический феномен или позднее проявление болезни. Напротив, он все более отчетливо рассматривается как один из центральных механизмов, определяющих переход от системной коморбидной нагрузки к клинически выраженной ХСН (рис. 1).

В отличие от ХСНнФВ, при которой структурное ремоделирование часто связано с перенесенным обширным ишемическим или неишемическим повреждением миокарда и формированием очагового замещающего фиброза, при ХСНсФВ преобладает иная морфологическая модель. Для нее значительно более характерно диффузное интерстициальное ремоделирование, сопровождающееся накоплением компонентов внеклеточного матрикса, уплотнением межклеточной среды и постепенным повышением пассивной жесткости миокарда. Такой тип ремоделирования длительное время может не сопровождаться выраженным снижением глобальной сократительной функции, однако уже на ранних этапах существенно влияет на диастолические свойства ЛЖ, снижая его растяжимость и адаптационные возможности в условиях гемодинамической нагрузки [20, 21].

Принципиально важно, что фиброз миокарда при ХСНсФВ не является пассивным процессом «рубцевания» ткани. Это активный, динамический и биологически регулируемый феномен, в основе которого лежит сложное взаимодействие воспалительных, сосудистых, гидродинамических и клеточных механизмов. Под влиянием хронического системного воспаления, дисфункции эндотелия, оксидативного стресса и нарушенной перфузии тканей происходит активация фибробластов миокарда, их трансформация в миофибробласты, усиление синтеза коллагена I и III типов, изменение активности матриксных металлопротеиназ и перестройка архитектуры внеклеточного матрикса. В результате миокард постепенно утрачивает не только эластичность, но и способность к полноценной биомеханической и метаболической адаптации [22, 23].

Особое значение в формировании фиброза при ХСНсФВ имеет сосудистый компонент. Дисфункция эндотелия и микрососудистая недостаточность не только предшествуют структурному ремоделированию, но и активно поддерживают его. Нарушение перфузии тканей, локальная гипоксия, оксидативный стресс и провоспалительные сигналы создают условия, в которых фиброз становится биологически устойчивым и самоподдерживающимся процессом. Более того, в последние годы все большее внимание уделяется эндотелиально-мезенхимальному переходу как дополнительному клеточному источнику профибротической активности, что еще раз подчеркивает глубокую связь между сосудистой патологией и интерстициальным ремоделированием миокарда [24, 25].

Рисунок 1. От хронического воспаления к фиброзу миокарда



ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Однако жесткость миокарда при ХСНсФВ определяется не только внеклеточным матриксом. Существенный вклад в нее вносят и внутриклеточные механизмы, прежде всего изменения свойств белка титина – гигантского саркомерного элемента, регулирующего пассивную эластичность кардиомиоцита. Нарушение фосфорилирования титина, изменение соотношения его изоформ и снижение его эластичности рассматриваются в настоящее время как важнейший клеточный компонент ДД. В результате при ХСНсФВ механическая жесткость миокарда формируется как минимум на двух взаимосвязанных уровнях: интерстициальном – за счет накопления коллагена и ремоделирования матрикса, и клеточном – за счет изменения биомеханики самих кардиомиоцитов. Именно это сочетание и формирует тот характерный фенотип «жесткого сердца», который лежит в основе клинической симптоматики заболевания [26–28].

С клинической точки зрения, чрезвычайно важно, что фиброз миокарда перестал быть исключительно морфологическим понятием и все в большей степени становится измеряемым, фенотипически значимым и прогностически важным параметром. Развитие современных методов визуализации, прежде всего магнитно-резонансной томографии сердца с T1-картированием и оценкой внеклеточного объема (ECV), позволило приблизить оценку диф-

фузного интерстициального ремоделирования к реальной клинической практике. Повышение ECV и других маркеров фибротической перестройки все чаще ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, более высоким риском госпитализаций, прогрессированием симптомов и ухудшением функционального статуса. Тем самым фиброз становится не только патофизиологическим механизмом, но и целью потенциального терапевтического воздействия [27].

Это обстоятельство имеет принципиальное значение. Если ранее фиброз воспринимался как нечто трудноизменяемое и почти неизбежное, то сегодня он все больше рассматривается как мишень для раннего вмешательства и биологической стратификации. Более того, именно степень и механизм развития фиброза, вероятно, могут в ближайшие годы стать одними из ключевых критериев выделения тех фенотипов ХСНсФВ, у которых патогенетически ориентированная терапия окажется наиболее эффективной.

Следует также подчеркнуть, что фиброз при ХСНсФВ не является исключительно следствием воспаления; он сам становится активным участником дальнейшего прогрессирования заболевания. Изменение интерстициальной среды нарушает межклеточное взаимодействие, ухудшает диффузию кислорода и метаболитов, способствует электрической нестабильности миокарда, усугуб-

Рисунок 2. Минералокортикоидная регуляция в патогенезе ХСНсФВ



ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

ляет дисфункцию коронарного микрососудистого русла и поддерживает хронический тканевой стресс.

Таким образом, воспаление и фиброз при ХСНсФВ не следует рассматривать как два независимых параллельных механизма. Это единый воспалительно-фибротический континуум, в котором хроническое системное воспаление создает условия для активации профибротических сигнальных путей, а сформировавшийся фиброз закрепляет нарушение расслабления, повышает жесткость миокарда, ухудшает микроциркуляцию и поддерживает дальнейшее патологическое ремоделирование. Именно эта взаимосвязь и позволяет объяснить, почему при сохраненной сократительной функции у пациента формируются тяжелое ограничение физической активности, склонность к декомпенсации и высокая частота госпитализаций [29, 30].

С этих позиций становится очевидным, что ключевая задача современной терапии ХСНсФВ заключается не только в контроле симптомов или коррекции гемодинамики, но и в поиске стратегий, позволяющих воздействовать на центральное воспалительно-фибротическое звено заболевания. И именно в связи с этим закономерно возникает вопрос о роли минералокортикоидной оси как одного из важнейших регуляторов сосудистого, воспалительного и интерстициального ремоделирования.

Система минералокортикоидной регуляции и патогенетическая терапия ХСНсФВ

Если рассматривать ХСНсФВ как системный воспалительно-фибротический синдром, то одним из наиболее логичных и патогенетически обоснованных направлений терапевтического воздействия становится система

минералокортикоидной регуляции. В течение длительного времени ее клиническое значение интерпретировалось преимущественно через регуляцию натрий-водного баланса, артериального давления и почечной гемодинамики. Однако современные представления существенно расширили понимание биологической роли минералокортикоидных рецепторов (МКР), показав, что их активация выходит далеко за пределы классической физиологии почек и вовлекает важнейшие механизмы сосудистого воспаления, дисфункции эндотелия, оксидативного стресса, интерстициального ремоделирования и фиброза органов-мишеней [31].

МКР широко экспрессируются не только в эпителиальных клетках почек, но и в кардиомиоцитах, фибробластах миокарда, эндотелиальных клетках, клетках сосудистой стенки, макрофагах, жировой ткани и ряде других биологически активных структур. Именно это делает минералокортикоидную систему важнейшим передаточным звеном между нейрогуморальной регуляцией, воспалением и тканевым ремоделированием. В условиях хронической многофакторной перегрузки, характерной для ХСНсФВ, активация данной системы способствует не только задержке натрия и воды, но и поддержанию хронического субклинического воспаления, усилению жесткости сосудистой стенки, нарушению микроциркуляции и прогрессированию фиброза миокарда (рис. 2).

С этих позиций становится особенно очевидным, почему система минералокортикоидной регуляции приобретает столь большое значение именно при ХСНсФВ. Если при ХСНнФВ нейрогуморальная активация в значительной степени является следствием утраты сократительного миокарда и гемодинамической декомпенсации, то при ХСНсФВ минералокортикоидная система вовлечена в более ранние и более фундаментальные этапы патологического процесса. Она участвует в формировании той самой биологической среды, в которой системное воспаление переходит в дисфункцию сосудистой системы, микрососудистую недостаточность, интерстициальное ремоделирование и развитие «жесткого сердца» [32, 33].

Особое значение имеет способность минералокортикоидной активации усиливать оксидативный стресс и нарушать эндотелиальный гомеостаз. На фоне гиперактивации МКР снижается биодоступность оксида азота, нарушается регуляция сосудистого тонуса, повышается проадгезивный и провоспалительный профиль сосудистой стенки, активируются клеточные и молекулярные сигнальные пути, связанные с повреждением микроциркуляторного русла. Именно это создает условия, при которых дисфункция сосудистой системы перестает быть функциональным эпизодом и превращается в устойчивый механизм прогрессирования заболевания [34, 35].

Не менее важна и профибротическая роль минералокортикоидной оси. Активация МКР ассоциируется с усилением синтеза компонентов внеклеточного матрикса, стимуляцией фибробластов миокарда, нарушением матриксного гомеостаза и прогрессированием интерстициального фиброза. По сути, минералокортикоидная система выступает одним из ключевых биологических медиаторов перехода от воспаления к устойчивому тканевому ремоделированию. Именно поэтому ее значение в развитии ХСНсФВ не следует ограничивать рамками симптоматической или диуретической логики. В патогенетическом смысле речь идет о значительно более глубоком уровне вмешательства – попытке воздействовать на саму структуру патологического континуума [36, 37].

Однако именно здесь проявляется одна из важных проблем современной клинической кардиологии. Несмотря на высокую патогенетическую привлекательность указанного направления, сама ХСНсФВ остается крайне неоднородным синдромом. За общим клиническим диагнозом можно не определить пациентов с различной степенью вовлеченности воспалительного, сосудистого, метаболического, почечного и фибротического компонентов. В связи с этим становится все более очевидным, что ответ на патогенетически ориентированное вмешательство в значительной степени зависит не только от наличия заболевания как такового, но и от преобладающего биологического фенотипа конкретного пациента.

Именно поэтому вопрос о роли минералокортикоидной системы при ХСНсФВ следует формулировать шире, чем просто вопрос о классовом терапевтическом эффекте. По сути, речь идет о более глубокой проблеме: способны ли мы в современной клинической практике выявлять пациентов, у которых воспалительно-фибротический компонент действительно является доминирующим, и у которых воздействие на соответствующие сигнальные пути может дать наибольший клинический результат. Такой подход отражает более зрелую и современную логику кардиологии, в которой терапевтический выбор все в большей степени определяется не только нозологической категорией, но и биологическим профилем заболевания [38, 39].

Таким образом, современное значение нарушения функционирования минералокортикоидной системы при ХСНсФВ определяется не только ее участием в нейрогуморальной регуляции, но и важным участием в центральных механизмах прогрессирования заболевания. Именно поэтому дальнейшее развитие патогенетической терапии ХСНсФВ, вероятно, будет связано не столько с поиском универсального решения для всех пациентов, сколько с более точной биологической реализацией известных ключевых мишеней. И среди них минералокортикоидная система регуляции, безусловно, занимает одно из наиболее важных мест.

Рисунок 3. Фенотип-ориентированная терапия ХСНсФВ



ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса;
ФП – фибрилляция предсердий; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Будущее терапии ХСНсФВ: от фракции выброса к биологическому фенотипу

Одним из наиболее принципиальных вызовов современной кардиологии остается необходимость переосмысления самой логики диагностики и лечения ХСНсФВ. В течение многих лет ФВ ЛЖ оставалась основным ориентиром как для классификации ХСН, так и для выбора терапевтической стратегии. Однако по мере накопления клинических, морфологических и молекулярных данных становится все более очевидным, что при ХСНсФВ собственно сохраненная ФВ ЛЖ отражает лишь один, весьма ограниченный аспект заболевания и не позволяет в полной мере судить ни о его биологической природе, ни о ведущих механизмах прогрессирования, ни о вероятности ответа на терапию [43].

По существу, ХСНсФВ объединяет под одним диагностическим обозначением целый спектр различных патологических состояний, для которых общим является не единый механизм развития, а сходный клинический результат – появление симптомов сердечной недостаточности при формально сохраненной сократительной функции. Именно поэтому использование

только ФВ ЛЖ в качестве основного классификационного критерия все чаще воспринимается не как окончательное решение, а как удобный, но диагностически и патогенетически недостаточный метод. В рамках такого подхода пациенты с принципиально разными вариантами ремоделирования – воспалительного, сосудистого, метаболического, фибротического, почек или предсердий – оказываются объединены в одну клиническую категорию, что неизбежно ограничивает возможности точной стратификации и персонализированного лечения [40–42].

Именно поэтому все большее значение приобретает концепция биологического фенотипирования ХСНсФВ. Речь идет о переходе от формальной классификации по показателю сократительной функции к более глубокой характеристике доминирующих патофизиологических механизмов заболевания у конкретного пациента. Такой подход предполагает, что за диагнозом ХСНсФВ следует видеть не просто наличие ДД и клинических симптомов, а определенный биологический профиль – воспалительный, сосудистый, фибротический, метаболический, почечный, предсердный или их сочетание (рис. 3).

Подобная логика особенно актуальна именно для ХСНсФВ, поскольку это заболевание, вероятно, в большей степени, чем любая другая форма сердечной недостаточности, отражает не изолированную патологию сердца, а сложное системное взаимодействие между органами, тканями и регуляторными каскадами. В одном случае ведущим звеном могут быть хроническое ассоциированное с ожирением воспаление и метаболическая дисрегуляция, в другом – выраженная жесткость сосудистой стенки и дисфункция эндотелия, в третьем – микрососудистая ишемия и прогрессирующий интерстициальный фиброз, в четвертом – ремоделирование предсердий, ФП и нарушение предсердно-желудочкового взаимодействия. Очевидно, что терапевтическая стратегия в этих случаях не может быть полностью одинаковой, даже если формально все пациенты соответствуют критериям ХСНсФВ [43].

С практической точки зрения, переход к биологическому фенотипированию предполагает более широкую интеграцию клинических, лабораторных, инструментальных и в перспективе молекулярных параметров. В настоящее время все большую роль играют не только традиционные эхокардиографические показатели диастолической функции и уровни натрийуретических пептидов, но и признаки системного воспаления, параметры дисфункции сосудистой и почечной систем, маркеры интерстициального ремоделирования, данные о составе тела, метаболическом профиле, а также характеристики визуализации фиброза миокарда и дисфункции микрососудистого русла. В ближайшие годы именно сочетание этих признаков, вероятно, будет формировать основу более точной биологической стратификации риска у пациентов.

Особое значение в этой модели приобретает поиск не просто диагностических маркеров, а биологически значимых индикаторов активного патологического процесса. Современная кардиология все в большей степени движется в сторону распознавания не только сформировавшейся ХСН, но и ее преобладающего биологического фенотипа. Это особенно важно для ХСНсФВ, при которой симптомы заболевания часто возникают уже на этапе далеко зашедшего ремоделирования, тогда как основные патогенетические процессы – воспаление, повреждение эндотелия, дисфункция микрососудистого русла, матриксная перестройка – формируются значительно раньше.

Именно поэтому будущее терапии ХСНсФВ, вероятно, будет определяться не столько дальнейшим совершенствованием универсальных схем лечения, сколько способностью клинической медицины точнее распознавать биологическую неоднородность заболевания. Это означает переход от парадигмы «одна нозология – одна терапия» к модели, в которой лечение строится вокруг преобладающего патофизиологического механизма. В такой системе терапевтическое решение должно все в большей

степени опираться не только на наличие симптомов, ФВ ЛЖ или факт госпитализации, но и на то, какие именно механизмы – воспалительные, сосудистые, фибротические, метаболические или почечные – определяют клиническое состояние данного пациента [42, 44].

В этой новой логике особую ценность приобретают те терапевтические направления, которые способны воздействовать не на отдельный поздний симптом заболевания, а на его центральные биологические компоненты. Именно поэтому в фокусе современной науки и практики закономерно оказываются стратегии, ориентированные на снижение воспалительной активности, улучшение функции эндотелия, уменьшение интерстициального ремоделирования, стабилизацию микроциркуляции и торможение фибротического каскада. По сути, речь идет о переходе от коррекции следствий к попытке модификации самой биологии заболевания.

Именно такой подход открывает реальные перспективы для более точной персонализации лечения, улучшения прогноза и, что особенно важно, более раннего вмешательства – еще до того, как воспалительно-фибротический континуум окончательно трансформируется в клинически тяжелую ХСН.

Заключение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной фракцией выброса в современной кардиологии не может рассматриваться как легкая или второстепенная форма сердечной недостаточности, определяемая лишь сохраненной сократительной функцией левого желудочка и нарушением диастолического наполнения. Напротив, накопленные в последние годы данные убедительно свидетельствуют, что ХСН с сохраненной фракцией выброса представляет собой сложный системный воспалительно-фибротический синдром, формирующийся на пересечении коморбидности, нарушений метаболизма, сосудистого старения, дисфункции эндотелия, микрососудистого повреждения и прогрессирующего интерстициального ремоделирования миокарда.

Такое понимание ХСН с сохраненной фракцией выброса неизбежно требует пересмотра и терапевтической логики. Очевидно, что стратегия, ориентированная исключительно на контроль симптомов, перегрузки объемом и поздних гемодинамических последствий заболевания, не может рассматриваться как достаточная. Современная кардиология все более ясно подходит к необходимости перехода от фенотипов, основанных на величине фракции выброса левого желудочка, к биологически ориентированной модели, в которой терапевтический выбор определяется не только клиническим диагнозом, но и доминирующим патогенетическим профилем пациента.

Особое место в этой новой парадигме занимает минералокортикоидная система как один из ключевых регуляторов воспалительного, сосудистого и фибротического ремоделирования. Ее значение выходит далеко за рамки традиционного представления о нейрогуморальной активации и делает ее важнейшим компонентом более глубокой патогенетической архитектуры ХСН с сохраненной фракцией выброса. Именно поэтому дальнейшее развитие терапии данной формы ХСН, вероятно, будет связано не столько с поиском универсальных решений, сколько с более точной биологической реализацией известных, но до конца еще не раскрытых терапевтических мишеней.

В этом смысле ХСН с сохраненной фракцией выброса становится одной из наиболее показательных моделей той новой кардиологии, которая формируется на на-

ших глазах, – кардиологии, ориентированной не только на анатомию и гемодинамику, но и на биологию заболевания. Переход к такому мышлению имеет не только научное, но и принципиальное клиническое значение, поскольку именно он открывает возможности для более раннего выявления патологического процесса, более точного фенотипирования пациентов и более обоснованного патогенетического вмешательства.

Финансирование

Статья подготовлена без внешнего финансирования.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 02.04.2026

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gao L, Zhang G, Kang K, Xu L, Zhang W, Chi C et al. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): translational mechanisms, diagnostic evolution and therapeutic frontiers. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2026;232:113116. DOI: 10.1016/j.diabres.2026.113116
- Packer M. The Adipokine Hypothesis of Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: A Novel Framework to Explain Pathogenesis and Guide Treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2025;86(16):1269–373. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.06.055
- Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Heart Failure With Low and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction – are These Two Different Independent Diseases or One Disease, but at Different Stages of its Progression? How Does This Affect the Choice of Therapy and Its Effectiveness? *Kardiologiya*. 2023;63(10):4–8. [Russian: Ageev Ф.Т., Овчинников А.Г. Сердечная недостаточность с низкой и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка – это два разных самостоятельных заболевания или одно заболевание, но на разных этапах своего развития? Как это влияет на выбор терапии и ее эффективность? *Кардиология*. 2023;63(10):4–8]. DOI: 10.18087/cardio.2023.10.n2553
- Pozzi A, Spoladore R, Iorio A, Corrado G, D'Amario D. Heart failure with preserved ejection fraction, from pathophysiology to technology tools aim improve patients' management. *Heart Failure Reviews*. 2025;31(1):3. DOI: 10.1007/s10741-025-10585-0
- Paraskevidis I, Tsougos E, Kourek C. One Syndrome, Many Faces: A Unified Perspective on Heart Failure Phenotypes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(18):8960. DOI: 10.3390/ijms26188960
- Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastolic heart failure: 20 years later. Current issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure with preserved LVEF. *Kardiologiya*. 2023;63(3):3–12. [Russian: Ageev Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ. *Кардиология*. 2023;63(3):3–12]. DOI: 10.18087/cardio.2023.3.n2376
- Valente V, Beer BN, Savarese G. Advances in the Pharmacological Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *International Journal of Heart Failure*. 2026;8(1):24–42. DOI: 10.36628/ijhf.2025.0111
- Rodrigues MM, Falcão LM. Pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction in overweight and obesity - Clinical and treatment implications. *International Journal of Cardiology*. 2025;430:133182. DOI: 10.1016/j.ijcard.2025.133182
- El Hadj Othmane T, El Hadj Othmane O, Nizar H. Obesity-Related Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2025;17(3):e81512. DOI: 10.7759/cureus.81512
- Ogurtsova E, Arefieva T, Filatova A, Radyukhina N, Ovchinnikov A. Cardiometabolic Phenotype in HFpEF: Insights from Murine Models. *Biomedicine*. 2025;13(3):744. DOI: 10.3390/biomedicine13030744
- Gorica E, Geiger MA, Di Venanzio L, Atzemian N, Kleeberger JA, Grigorian D et al. Cardiometabolic heart failure with preserved ejection fraction: from molecular signatures to personalized treatment. *Cardiovascular Diabetology*. 2025;24(1):265. DOI: 10.1186/s12933-025-02774-w
- Baidya D, Hanumanpratap Singh Kshatri A, Zerzan EK, Menon GJ, Sawale M, Subhash Bhalodiya S. The Metabolic Heart: Reframing Heart Failure With Preserved Ejection Fraction as a Systemic Cardio-Metabolic Syndrome. *Cureus*. 2026;18(1):e100590. DOI: 10.7759/cureus.100590
- Wang B, Jankauskas SS, Mone P, Varzideh F, Santulli G. Immunology of heart failure with preserved ejection fraction. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2025;21(12):1725–39. DOI: 10.1080/1744666X.2025.2587180
- Liu L, Wang R, Strocchi S, Eroglu T, Nambiar N, Liévano Contre-ras SV et al. Serum amyloid A in HFpEF and cardiometabolic diseases. *Basic Research in Cardiology*. 2026;121(1):1–21. DOI: 10.1007/s00395-025-01150-9
- Komić L, Komić J, Pavlović N, Kumrić M, Bukić J, Jerončić Tomić I et al. The Adipokine Axis in Heart Failure: Linking Obesity, Sarcopenia and Cardiac Dysfunction in HFpEF. *International Journal of Molecular Sciences*. 2026;27(2):612. DOI: 10.3390/ijms27020612
- Packer M. Evolutionary History of the Comorbidity-Driven Coronary Microvascular Endothelial Inflammation Hypothesis and Its Metamorphosis to the Adipokine Hypothesis of Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction. *JACC. Heart failure*. 2026;14(2):102822. DOI: 10.1016/j.jchf.2025.102822
- Wen W, Zhang Y, Jia G, Chi Y. Exploring coronary microvascular dysfunction from functional impairment and structural damage. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025;12:1600947. DOI: 10.3389/fcvm.2025.1600947
- Velollari O, Rommel K-P, Kresoja K-P, Lurz P, Gori T. Focusing on microvascular function in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Failure Reviews*. 2025;30(3):493–503. DOI: 10.1007/s10741-024-10479-7
- Ono R, Falcão LM. Coronary Artery Disease in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2026;258:12–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2025.08.035
- Peikert A, Fontana M, Solomon SD, Thum T. Left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejec-

- tion fraction: mechanisms and treatment. *European Heart Journal*. 2026;47(1):37–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf524
21. Yun HR, Singh MK, Han S, Ranbise JS, Ha J, Kim SS et al. Biomarkers of Cardiac Metabolic Flexibility in Health, HFrEF and HFpEF. *International Journal of Molecular Sciences*. 2026;27(2):879. DOI: 10.3390/ijms27020879
22. Bastos JM, Colaço B, Baptista R, Gavina C, Vitorino R. Innovations in heart failure management: The role of cutting-edge biomarkers and multi-omics integration. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology Plus*. 2025;11:100290. DOI: 10.1016/j.jmccpl.2025.100290
23. Reddy YNV, Tada A, Obokata M, Carter RE, Kaye DM, Handoko ML et al. Evidence-Based Application of Natriuretic Peptides in the Evaluation of Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Ambulatory Outpatient Setting. *Circulation*. 2025;151(14):976–89. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072156
24. Harada T, Kagami K, Ishii H, Obokata M. Early diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: From primary care screening to invasive hemodynamic confirmation. *Journal of Cardiology*. 2026;S0914-5087(26)00025-0. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jcc.2026.01.014
25. Abusedera O, Sherif J, Karar L, Arekat D. Cardiac markers for risk stratification and prognosis in elderly patients with HFpEF. *Frontiers in Medicine*. 2026;13:1754295. DOI: 10.3389/fmed.2026.1754295
26. Longo S, Mollace R, Casagrande V, Bucciarelli L, Martelli E, Menghini R et al. Glycometabolic cardiac dysfunction in HFpEF: Lessons from multi-omics studies. *Pharmacological Research*. 2025;222:108032. DOI: 10.1016/j.phrs.2025.108032
27. Rasalam R, Sindone A, Deed G, Audehm RG, Atherton JJ. State of precision medicine for heart failure with preserved ejection fraction in a new therapeutic age. *ESC heart failure*. 2025;12(3):1544–57. DOI: 10.1002/ehf2.15205
28. Epelde F. Heterogeneity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review of Phenotypic Classifications and Clinical Implications. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(14):4820. DOI: 10.3390/jcm14144820
29. Potoupni V, Samaras A, Papadopoulos C, Boulmpou A, Moysiadis T, Zormpas G et al. Machine-Learning-Driven Phenotyping in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Current Approaches and Future Directions. *Medicina*. 2025;61(11):1937. DOI: 10.3390/medicina61111937
30. Araz K, Fioretti F, Ladak S, Obaidan M, Butler J, Hameed A. Phenotype characterization of heart failure with preserved ejection fraction in medical device and surgical trials. *ESC heart failure*. 2025;12(6):3878–98. DOI: 10.1002/ehf2.15401
31. Rafei AE, Harrington JA, Tavares CAM, Guimarães PO, Ambrosy AP, Bonaca MP et al. Heart failure with preserved ejection fraction therapeutics: in search of the pillars. *Heart Failure Reviews*. 2025;30(5):1005–14. DOI: 10.1007/s10741-025-10524-z
32. Fan X, Ma J, Zhao X, Yu J. Pathogenesis and Therapeutic Advances in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2026;27(1):45613. DOI: 10.31083/RCM45613
33. Zhang F, Zhang X, Jian J, Zeng X, Zheng C, Zhang Y et al. Heart failure: mechanistic insights and precision therapeutic strategies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025;12:1696793. DOI: 10.3389/fcvm.2025.1696793
34. Wang T-Y, Zhang L, Wang H-Y, Jiang F-F. Recent advances in mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with preserved ejection fraction: focus on finerenone in the era of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Frontiers in Pharmacology*. 2025;16:1725782. DOI: 10.3389/fphar.2025.1725782
35. Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G. et al. Prospective observational multicenter registry study of patients with heart failure in the Russian Federation (PRIORITET-CHF): rationale, objectives and design of the study. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):7–14. [Russian: Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Виллевальде С.В., Галевич А.С., Глезер М.Г. и др. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):7–14]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5456
36. Tinti MD, De Gennaro L, Limonta R, De Maria R, Carigi S, Bianco M et al. Finerenone: Extending MRAs Prognostic Benefit to the Recently Hospitalized and More Symptomatic Patient with HFpEF. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(24):8730. DOI: 10.3390/jcm14248730
37. Zaheen M, Ferdous F, Amarasekera AT, Petutschnigg J, Edelmann F, Tan TC. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(10):3598. DOI: 10.3390/jcm14103598
38. Zhang Y, Bao Y-C, Wang L-X, Zhao H-J, Sun J, Sun L et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025;12:1667236. DOI: 10.3389/fcvm.2025.1667236
39. Wu J, Pei Y, Wu J, Huang Y. Efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC cardiovascular disorders*. 2025;25(1):701. DOI: 10.1186/s12872-025-05098-5
40. Alifragki A, Katsi V, Fragkiadakis K, Karagkounis T, Kopidakis N, Kallergis E et al. Orchestrating HFpEF: How Noncoding RNAs Drive Pathophysiology and Phenotypic Outcomes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(24):11937. DOI: 10.3390/ijms262411937
41. Mihăilă M-D, Caloian B, Frîngu FI, Irimie DA, Minciună IA, Pop D. Beyond Traditional Risk Factors: Integrating Epicardial Adipose Tissue into the Comorbidity Landscape of HFpEF. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(17):6139. DOI: 10.3390/jcm14176139
42. Osman Mohamed AA, Bashir Omer SS, Mukhtar M, Mohammed T, Hussein Mohamed WM, Mohamed Hassan MH et al. The Role of Epicardial Fat Thickness and B-type Natriuretic Peptide (BNP)/N-terminal Pro B-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in Heart Failure Risk Stratification: A Systematic Review. *Cureus*. 2025;17(5):e84184. DOI: 10.7759/cureus.84184
43. Aparina O.P., Mironov N.Yu., Fedorova E.A., Dzaurova Kh.M., Maikov E.B., Stukalova O.V. et al. Cardiac magnetic resonance imaging with contrast enhancement in treatment of atrial fibrillation. *Kardiologia*. 2020;60(3):119–25. [Russian: Апарина О.П., Миронов Н.Ю., Федорова Е.А., Дзаурова Х.М., Майков Е.Б., Стукалова О.В. и др. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием при интервенционном лечении фибрилляции предсердий. *Кардиология*. 2020;60(3):119–25]. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n582
44. Kencono Wungu CD, Susilo H, Susanto CR, Wijaya J, Kevin K, Wardhana DM et al. Unravelling the Pathogenesis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Pivotal Role of Autophagy and Endoplasmic Reticulum Stress. *European Cardiology*. 2026;21:e06. DOI: 10.15420/ecr.2025.50